

Boletín Médico de Postgrado· Vol· XXVI Edición Especial Año 2010

UCLA· Decanato de Ciencias de la Salud· Barquisimeto - Venezuela

ROL DE LAS CITOQUINAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO VASCULAR EN LA OBESIDAD.

* Igor Ramones; ** Rafael Hernández

PALABRAS CLAVE: Obesidad. Citoquinas. Daño vascular.

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial debido a que este estado conlleva a importantes consecuencias en la salud cardiovascular de cada individuo afectado por esta condición. Hoy en día se sabe que el tejido adiposo secreta una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias que produce un estado crónico proinflamatorio desembocando en graves consecuencias metabólicas y cardiovasculares. En este artículo se revisa el rol que juegan estos mediadores liberados por el tejido adiposo en la fisiopatología del daño vascular vinculado a obesidad.

KEY WORDS: Obesity. Citokines. Vascular damage.

ABSTRACT

Obesity is a widespread global public health problem since this condition carries important consequences in the cardiovascular health of the individual affected by this disease. Current evidence shows that excessive adipose tissue secretes a large amount of cytokines that produces a proinflammatory chronic state resulting in serious metabolic and cardiovascular consequences. This article reviews the role play these mediators released by adipose tissue in the pathophysiology of vascular damage linked to obesity.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una trastorno crónico que representa en un serio problema de salud pública en los países occidentales debido a las consecuencias sistémicas a menudo devastadoras; solamente en Estados Unidos aproximadamente un 32% de la población es obesa y se ha reportado un aumento sostenido en su prevalencia en Venezuela y el mundo^{1,2}. Un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor o igual a 30 se acompaña de un incremento en el riesgo a padecer Diabetes Mellitus tipo 2, así como también hipertensión Arterial, hiperlipidemias, litiasis biliar y cardiopatía isquémica. Además los obesos presentan mayor riesgo de padecer cáncer de colon, mamas, próstata, vesícula biliar, ovario y útero. No solo es importante el IMC sino también la distribución de la grasa corporal ya que el riesgo de morbilidad cardiovascular se incrementa cuando la circunferencia abdominal está por encima de 88 cm en las mujeres y de 102 cm en los hombres^{1,3}. Hasta hace pocos años se sabía poco sobre la conexión existente entre la obesidad y sus complicaciones, sin

embargo los recientes descubrimientos acerca del rol que cumplen los adipocitos como células endocrinas productoras de citoquinas, también denominadas adipocinas, han dado luz al conocimiento de la fisiopatología subyacente entre el estado de obesidad y su evolución hacia las complicaciones asociadas a ella ya que la disregulación en la secreción de estas adipocinas por el tejido adiposo del obeso determinan un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado que conllevan a resistencia a la acción de la insulina, una característica primordial del Síndrome Metabólico, y al final dan lugar a las patologías asociadas a obesidad.

El tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo blanco puede ser dividido en tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo visceral, éste último, más abundante en los individuos con distribución grasa de tipo androide u obesidad central, ha sido imputado como el que produce mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica⁴. El tejido adiposo, además de adipocitos, posee otros

tipos celulares tales como fibroblastos, células inflamatorias y células mesenquimales. En el pasado se pensó que el tejido adiposo blanco era un tejido inerte utilizado solamente por el organismo para almacenar el exceso de energía consumida en forma de triglicéridos. Ahora se sabe que los adipocitos del tejido adiposo blanco, en conjunto con los macrófagos infiltrantes y las células mesenquimales, producen y secretan una amplia variedad de adipocinas, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la IL-6, la leptina, la resistina, la adiponectina, y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) entre otras ⁵. (Tabla 1) Estas adipocinas ejercen un rol importante en la modulación del apetito, el consumo de energía, la sensibilidad a la insulina, inflamación e inmunidad. El tejido adiposo blanco es poco vascularizado en relación a otros tejidos y en la obesidad la irrigación sanguínea disminuya aun mas, algunos autores sugieren que esta hipoxia relativa estimula la liberación de adipocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores proangiogénicos en un intento de aumentar la vascularización; la hipoxia tisular⁶, además, tiende a atraer macrófagos como ocurre en tumores y en aterosclerosis⁷. Los macrófagos residentes en el tejido adiposo contribuyen sinérgicamente con los adipocitos en la generación del estado inflamatorio de bajo grado ya que las adipocinas proinflamatorias producidas por los adipocitos estimulan a los macrófagos a liberar mayores cantidades de citoquinas como la IL-6 y el TNF α ⁸

La leptina, uno de los polipéptidos hormonales secretados por los adipocitos, posee el rol de comunicar al sistema Nervioso central la abundancia de reservas energéticas para restringir la ingesta de alimentos e inducir el gasto de energía; su receptor, el Ob-Rs, no solo está distribuido en el SNC sino en múltiples tejidos periféricos afectando diversos procesos sistémicos. La activación del receptor de leptina, activa la cascada de señalización JAK/STAT como lo hacen la mayoría de las citoquinas ⁹. En los obesos existen altos niveles de leptina en sangre indicando una resistencia a la acción de la misma a nivel central y estos niveles elevados están implicados en la génesis de la resistencia a la insulina.⁹

Rol de las adipocinas en la enfermedad cardiovascular

Los diversas citoquinas secretadas por los adipocitos pueden provocar disfunción endotelial y formación de placa de ateroma por lo general inestable lo que conlleva a daño vascular, por lo general, la capa endotelial puede presentar un comportamiento anómalo influenciada por las adipocinas que conlleva a la producción endotelial de mayor cantidad citoquinas tales como IL-1 β , IL-6, IL-8 TNF alfa y MCP-1 que inician y amplifican el proceso inflamatorio dentro de la placa ateromatosa; el efecto combinado de la interacción de las citoquinas y la pared vascular resulta en mayor reclutamiento de leucocitos y monocitos con disfunción en los mecanismos vasodilatadores regulatorios mediados por Oxido Nítrico, generación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) y deterioro progresivo de las propiedades elásticas de las grandes arterias resultando en rigidez arterial traducida en un aumento de la velocidad de la onda de pulso y un aumento de la onda de presión reflejada que se suma a la presión aórtica reflejada (Índice de Aumentación aórtica) que conlleva a elevación de la postcarga cardíaca y generación de Hipertrofia Ventricular Izquierda ^{10,11}

Se ha podido demostrar en personas obesas una resistencia en el sistema nervioso central a los efectos de la leptina, por lo que se incrementa en forma compensatoria la producción de esta proteína en los adipocitos de los tejidos grasos, provocando hiperleptinemia; sin embargo no ocurre resistencia a los efectos periféricos de la leptina, y por consiguiente, este exceso de hormona, a partir de sus efectos tróficos directos, y sus efectos tróficos indirectos, vía sistema nervioso autónomo, podría ser una de las causales de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes obesos lo que conllevaría a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. La leptina, a nivel del SNC activa el Sistema Nervioso Autónomo Simpático aumentando las concentraciones de norepinefrina y epinefrina en el organismo trayendo como consecuencia alteraciones en la elasticidad de las grandes y medianas arterias y promoviendo la disfunción endotelial; además la leptina actúa en las células endoteliales de las arterias induciendo el stress oxidativo, incrementando la producción de la proteína quimioattractora de monocitos 1 y de Endotelina 1 potenciando más aun la proliferación celular⁹

Se ha encontrado disfunción diastólica y sistólica en pacientes obesos y la leptina así como también

otros mediadores como la IL-6 y la Proteína C Reactiva están involucrados en la génesis de estas disfunciones cardíacas demostradas por ecocardiografía¹²

Enfoque terapéutico

Es evidente que la obesidad, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado y la aterosclerosis están estrechamente correlacionadas, tanto en términos fisiopatológicos como en sus manifestaciones clínicas. Para evitar las graves complicaciones metabólicas y cardiovasculares tan frecuentes en los obesos, la pérdida de peso es actualmente la estrategia terapéutica de elección. No obstante, excepto para las técnicas de cirugía bariátrica, es difícil lograr en la práctica clínica habitual, una pérdida significativa de peso¹², además debe considerarse que la disregulación en la secreción de adipocinas por parte del tejido adiposo sucede también en personas no obesas con Síndrome Metabólico¹³. En la actualidad existen expectativas elevadas con el desarrollo de nuevos fármacos que modulen selectivamente las diferentes adipocinas o que actúen en los receptores de esas adipocinas en los diferentes tejidos. Idealmente, esas drogas deben ser capaces de disminuir el estado pro-inflamatorio de bajo grado en pacientes obesos o con síndrome metabólico especialmente cuando la reducción de

peso del cuerpo aunque necesaria, no es factible a corto plazo, o en el caso de pacientes no obesos con SM, donde no sea necesaria esa reducción. Los fármacos pertenecientes a la familia de las tiazolidinedionas, como la pioglitazona o la rosiglitazona, cuyo mecanismo de acción está relacionado con el aumento en la expresión de PPAR gamma exhiben algunas de estas características, es decir, modulan la expresión de TNF- α y leptinas en el tejido adiposo¹⁴

Mientras estos nuevos agentes sean aprobados para su uso clínico, se debe estimular en los pacientes con un IMC mayor de 25 la práctica rutinaria de ejercicio e indicar otras estrategias concretas dirigidas a la reducción efectiva de peso, especialmente en aquellas personas con riesgo cardiovascular elevado, y/o con evidencias de resistencia a la insulina. Se debe considerarse la Cirugía bariátrica para todos los pacientes en riesgo cardiovascular elevado. Es factible considerar la determinación de Proteína C reactiva y de otras citoquinas, como la IL-6 como elementos predictivos de mejoría o no del estado inflamatorio de bajo grado que presentan tanto los pacientes obesos como los que presentan síndrome metabólico sin obesidad.

Tabla 1. Adipocinas y función

Factor de Necrosis tumoral (TNF α)	Induce resistencia a la insulina por inhibición de la fosforilación de IRS-1 y disminución de la expresión de GLUT-4
IL-6	Inhibe transcripción de IRS-1, GLUT-4 y PPAR- γ
IL-1 β	Importante mediador en la génesis de la aterosclerosis
IL-1 β RA	Efecto antiinflamatorio
IL-8	Quimioattractora
IL-10	Antiinflamatoria
MCP-1	Induce resistencia a la insulina y esteatosis hepática en ratones
Adiponectina	Los niveles circulantes disminuyen en la obesidad y se correlacionan positivamente con la sensibilidad a la insulina. Es inhibida por TNF- α TNF- α -6, agonistas β - y glucocorticoides. Induce la fosforilación de tirosina de los receptores de insulina y reduce la gluconeogénesis en el hígado. Aumenta la oxidación de ácidos grasos en el hígado.
Leptina	Estimulada su expresión por la insulina, TNF- α , glucocorticoides; inhibida por catecolaminas a través de receptores β 2 y β 3. Exclusivamente sintetizada y secretada por los adipocitos. Inhibe el apetito y reduce el consumo de alimentos. Se encuentra en niveles elevados en sujetos obesos. Influye en las funciones reproductivas. Reduce la absorción de glucosa mediada por insulina
Resistina	Elevado en plasma de individuos obesos. Induce la disfunción endotelial y pueden participar en la génesis de la aterosclerosis
Visfatina	Expresada y secretada en el tejido adiposo. Reduce los niveles de

	glucosa de la sangre, actuando como una hormona similar a la insulina.
--	--

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OGDEN CL, CARROLL MD, CURTIN LR, MCDOWELL MA, TABAK CJ, FLEGAL KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549 – 1555.
2. BRANCA F, NIKOGOSIAN H, LOBSTEIN T. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. In: Branca F, Haik Nikogosian H, Lobstein T, editors. *Data WLCiP*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2007.
3. REZENDE C, ROSADO L, RIBEIRO L, VIDIGAL F, VASQUES A, BONARD I, CARVALHO C: Body Mass index and Waist Circumference: Association with Cardiovascular Risk Factors. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(6): 666 – 671.
4. WAJCHENBERG BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000; 21(6): 697 – 738.
5. FANTUZZI G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911 – 9.
6. YANG R, BAROUCH LA. Leptin signaling and obesity: Cardiovascular Consequences. *Circ. Res*. 2007; 101; 545 – 559.
7. TRAYHURN P, WOOD I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5): 1078 – 81.
8. CANCELLO R, HENEGAR C, VIGUERIE N. Reduction of Macrophage Infiltration and Chemoattractant Gene Expression Changes in White Adipose Tissue of Morbidly Obese Subjects After Surgery-Induced Weight Loss. *Diabetes* 2005; 54: 2277 – 86.
9. BERG AH, SCHERER PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2005; 96: 939 – 949.
10. GUSTAFSON B, HAMMARSTEDT A, ANDERSSON CX, SMITH U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(11): 2276 – 83.
11. KOFLER S, NICKEL T, WEIS M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 108(3): 205 – 13.
12. MALAVAZOS AE, CORSI MM, ERMETICI F, COMAN C, SARDANELLI F, ROSSI A, et al. Proinflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17(4): 294 – 302.
13. FOSTER-SCHUBERT KE, Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev*. 2006; 27(7): 779 – 93.
14. DAY C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007; 4(1): 32 – 8.
15. SANTINI E, FALLAHI P, FERRARI S, MASONI A, ANTONELLI A, FERRANNINI E. Effect of PPAR- α Activation and Inhibition on Glucose-Stimulated Insulin Release in INS-1 β Cells. *Diabetes*, Vol. 53, supplement 3, December 2004 s79.